Année 1969 UNIVERSITÉ DE STRASBOURG - FACULTÉ DE MÉDECINE

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

HÉTHALMI Csaba

né le 28 Avril 1937 à BUDAPEST (Hongrie)

Interne au Centre Hospitalier de 57 Thionville

Ancien interne des Hôpitaux de Mulhouse

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME D'IVEMARK

Président : M. R. SACREZ Professeur

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme Universitaire)

PAR

HÉTHALMI Csaba

né le 28 Avril 1937 à BUDAPEST (Hongrie)

Interne au Centre Hospitalier de 57 Thionville

Ancien interne des Hôpitaux de Mulhouse

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME D'IVEMARK

Président : M. R. SACREZ Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME D'IVEMARK

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Médecine tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique & Obstétricale I
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique de Maternité
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie générale et expérimentale
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
LAVILLAUREIX Jean	Hygiène
N...	Hydrologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Orthopédie et Traumatologie (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A

MM.

KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MEHL Jacques	Médecine Légale
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

AGREGES

MM.

CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANCK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BEYER Paul	KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	MM.
ARON Max	ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

Je dédie cet ouvrage

à la mémoire des Professeurs P. MEYER et L. FRUHLING

Hommes et Grands Maîtres, ils devaient nous quitter jeunes. Que leur esprit survive en nous et en nos enfants, et qu'il nous guide vers le but qui nous avait été assigné.

A MA FEMME,

Son aide infatigable et son encouragement étaient indispensables pour que cette thèse vît jour.

À MES PARENTS

AUX MIENS

AU PROFESSEUR D. PHILIPPIDES

Après Dieu et mes parents, je lui dois ma vie. Que cette thèse, conçue et réalisée par un cerveau qu'il a libéré d'un hématome un jour, soit pour lui un hommage vivant et un remerciement infini.

AU PROFESSEUR R. SACREZ

Qui a bien voulu assurer la correction de cette thèse.

Qu'il veuille bien agréer une fois de plus l'expression de toute notre gratitude.

Nous tenons avant tout à le remercier de l'enseignement de Pédiatrie qu'il nous a dispensé. Ses cours, toujours illustrés de démonstrations pratiques, nous plaçaient de bonne heure déjà, en contact direct avec l'enfant malade, facilitant ainsi grandement sa compréhension.

Ils nous serviront de base très solide durant toute notre vie de médecin, ce que nous ne perdrons jamais de vue.

A TOUS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

AUX PROFESSEURS F. ROHMER et WACKENHEIM

En tant qu'hommes, médecins et Maîtres, leur aide m'a toujours été précieuse. Je tiens à les remercier une nouvelle fois.

AU PROFESSEUR R. DEBRE

Puissé-je ne pas être indigne de sa confiance.

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDES

Qui m'ont toujours accueilli
parmi eux, réconforté et aidé
à chaque fois que ce fut
nécessaire.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME D'IVEMARK

I. RAPPEL HISTORIQUE

L'agénésie de la rate associée à des malformations diverses : cardiovasculaires, pulmonaires, digestives et d'autres, constitue un ensemble de connaissance déjà ancienne.

1) 1672 JAENSI nous rapporte l'observation d'un nouveau-né, de sexe masculin, cyclope, peut-être anencéphalique, avec spina bifida dorsal. Coeur et foie hypertrophiés, en plus le foie se trouvant en position anormale. La rate est absente.

Pour le reste, rein unique et l'intestin grêle se situe dans l'hémiabdomen droit. Il est noté chez la mère de cet enfant un avortement au préalable, où en plus, le foetus expulsé aurait présenté des malformations semblables.

2) 1826 BRECHET relate le cas d'un garçon décédé à l'âge d'un mois. L'autopsie pratiquée par l'anatomiste J.F. MECKEL met en évidence : agénésie de la rate. Le poumon gauche est trilobé, le coeur dextroposé et biloculaire. Transposition des gros vaisseaux de la base avec persistance du canal artériel. Les veines caves aboutissent avec une veine sushépatique

et une veine pulmonaire dans la partie droite de l'oreillette commune. Sont encore notés, une hydrocéphalie et un spina bifida cystica.

3) Dans la première moitié du XIXe siècle, MARTIN et VALLEIX publient des observations très complètes de ce syndrome.

4) 1955. A l'issue de patientes études embryologiques, IVEMARK établit un lien entre ces éléments disparates et prouve que l'agent tératogène à l'origine du syndrome doit intervenir entre les 30e et 35e jours de la vie foetale.

5) 1959. NEIMANN, PIERSON et leurs collaborateurs donnent à cette polydystrophie le nom de syndrome d'IVEMARK.

II. INTRODUCTION A L'ETUDE DU SYNDROME D'IVEMARK

Plan

1) Définition

2) Rappel embryologique

3) Considérations étiopathogéniques

4) Etude anatomopathologique

A. DEFINITION

Ainsi défini par IVEMARK lui-même, c'est "le syndrome tératologique de la symétrie viscérale". Il s'agit en effet d'un ensemble malformatif d'étiologie inconnue, comprenant :

1) Des anomalies cardiaques, le plus souvent cyanogènes ;
2) Des malpositions et malformations viscérales thoracoabdominales avec situs inversus plus ou moins complet, portant sur le coeur et les gros vaisseaux le foie, le grêle et le côlon. Ces deux derniers prenant souvent la disposition dite "mésentère commun".
3) L'agénésie splénique achève de caractériser ce syndrome.

B. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

I) Coeur

Au cours d'une période qu'IVEMARK situe entre les 30e et 35e jours post-conceptionnels, le tube cardiaque primitif s'organise et se segmente. Le cloisonnement du canal atrio-ventriculaire se fait par union sur la ligne médiane des bourgeons endocardiques antérieur et postérieur au 33e jour, et par leur fusion avec le septum primum. Le cloisonnement entre aorte et artère pulmonaire n'est réalisé qu'au 35e jour.

Dès ce moment se forment les valvules sigmoïdes aortique et pulmonaire, et un peu plus tard la mitrale et la tricuspide.

Le développement normal de ces deux dernières valvules exige une segmentation achevée du canal atrio-ventriculaire, puisque leurs valves septales s'insèrent précisément là où se fusionnent les bourgeons endocardiques.

Bien que certains points, tel que le mécanisme des inversions cardiaques, restent encore obscurs, les quelques notions d'embryologie vues ci-dessus expliquent l'extrême gravité d'une malformation cardiaque, le facteur tératogène intervenant à une date, où le tube cardiaque est au stade primitif de son développement : (LUCET).

2) Rate

Elle s'individualise par épaississement du mésogastre postérieur vers le 31e jour, ce stade correspondant à un embryon de 9 mm. Dès le 33e jour apparaît une structure vasculaire, puis la rate se fragmente en plusieurs masses, évoluant chacune séparément d'abord, puis se regroupent et forment la rate unique. Elle portera des incisures définitives, témoins de la précédente lobulation transitoire.

3) Durant la période du 31e au 35e jours, plusieurs organes intraabdominaux perdent leur situation médiane primitive et se latéralisent. C'est à ce même moment que se segmentent les grosses bronches et s'organise le mésentère.

C. CONSIDERATIONS ETIOPATHOGENIQUES

Le déterminisme du syndrome est très mal connu. Le syndrome se présente presque toujours comme une malformation isolée au sein d'une fratrie. Seuls POLHEMUS et SCHAFER ont rapporté une forme familiale.

Point important : aucun facteur tératogène n'a pu être incriminé avec certitude. Sont publiés quelques cas particuliers, exceptionnels, et nullement probants, tels que celui d'un enfant issu de mariage consanguin, ou celui où la mère a subi un traumatisme crânien au 3e mois de la grossesse (observations de NEIMANN, de PERNOT, de Mme WORMS et de STEHLIN).

Pour DALCQ il s'agirait d'un principe organisateur, influençant la croissance du complexe cardio-hépato-gastrique. Cette croissance normalement est plus marquée à gauche pour l'ébauche cardiaque et le bourgeon gastrique, et à droite pour le foie.

Le situs se précise vraisemblablement durant le stade de l'embryogénèse du 31e au 35e jours, pendant lequel un facteur tératogène intervenant, peut causer la formation des dysmorphies caractéristiques du syndrome d'IVEMARK (CHAPTAL et coll.).

Comme nous le verrons, la date de l'intervention dudit facteur tératogène est importante, s'agissant alors de différents degrés de développement pour les organes intéressés. Pour NEIMANN, c'est plutôt à l'intensité plus ou moins grande du facteur que l'on doit attribuer l'importance. Ainsi l'agent tératogène d'intensité moindre déterminera des formes incomplètes du syndrome d'IVEMARK.

Pour CHAPTAL il s'agirait d'un facteur semi-léthal à effet pleiotropique. Dans le cas d'un facteur à effet monotropique on observera seulement ou une asplénie, ou une cardiopathie complexe, ou un situs inversus isolés.

La date de l'intervention du facteur tératogène, avons-nous déjà signalé plus haut, est importante et décide de différents syndromes malformatifs qu'il est possible de schématiser ainsi :

	Rate	Coeur et gros vaisseaux
Syndrome précoce. 31e jour	Absence	Tronc artériel commun, anomalies atrioventriculaires sévères.
Syndrome intermédiaire 35e jour	Hypoplasie, ou rates multiples et hypoplasiées	Sténose du tronc de l'artère pulmonaire.
Syndrome tardif 40e jour	Rates multiples Rates polylobées	Transposition des gros vaisseaux.

Le syndrome tardif ne fait plus partie de notre sujet.

La fréquence du syndrome d'IVEMARK est difficile à estimer. Il faut noter qu'avant son individualisation ses différents éléments n'étaient pas recherchés systématiquement au cours des autopsies.

A titre d'exemple, et pour donner une idée de ce que, en parlant de ce syndrome, il s'agit bel et bien d'un problème de pathologie actuel, voici un résultat statistique intéressant, publié par DIETRICH et VOLET :

A l'hôpital de BOSTON lors de 7000 autopsies d'enfants il fut trouvé 12 agénésies de la rate, dont 11 associées à des malformations cardiaques.

Au cours de l'étude clinique du syndrome d'IVEMARK nous allons voir la signification de chacun de ses éléments caractéristiques.

D. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le syndrome d'IVEMARK, curiosité tératologique, comprend des malformations multiples :

a) une anomalie cardiaque, le plus souvent cyanogène ;

b) des malformations et malpositions thoracoabdominales avec situs inversus plus ou moins complet, portant sur le coeur, le foie, le grêle et le côlon, ces deux derniers prenant souvent la disposition dite de "mésentère commun";

c) le plus souvent, la rate est absente, rarement des formations spléniques anormales se retrouvent en nombre, forme, grandeur et position variables.

1/ LA CARDIOPATHIE

Pour CHAPTAL et collaborateurs les anomalies du coeur et des gros vaisseaux, constantes, manifestent une multitude de variétés.

Ces mêmes auteurs nous présentent sur le tableau ci-dessous, le résumé de 69 observations analysées par IVEMARK. Il nous sert d'indice intéressant, quant à la fréquence des différents types de malformations cardiovasculaires.

Type de malformations	Fréquence d'après les 69 cas d'IVEMARK
Dextrocardie	33 cas
Dextroposition aortique	25 cas
Malformation des gros troncs artériels	65 cas
Anomalies atrioventriculaires	d'après 56 cas étudiés; 56 cas
- coeur biloculaire	32 cas
- ostium primum	18 cas
- foramen ovale	6 cas
Anomalies du retour veineux pulmonaire	36 cas
Anomalies des gros troncs veineux ..	29 cas

Chaque catégorie de malformation comprend elle-même plusieurs genres, les tableaux anatomiques pouvant ainsi varier à l'infini.

TYPE DE MALFORMATION

Pour NEIMANN il s'agit presque toujours d'une cardiopathie cyanogène (97% des observations) avec cyanose précoce et intense, le plus souvent à l'origine d'une mort précoce.

a) Il faut noter une importante fréquence du ventricule unique noté dans 56% des observations jusqu'en 1958, et dans 72% de celles publiées depuis cette date (NEIMANN). Le ventricule unique présente le plus souvent la structure interne d'un ventricule droit normal (structure trabéculée) plus rarement il dispose d'une morphologie "gauche" et exceptionnellement la texture de ce ventricule unique associe une structure ventriculaire droite, et celle d'un ventricule gauche.

Parfois dans la paroi du ventricule apparemment et fonctionnellement unique, se trouve une seconde cavité ventriculaire, borgne et très réduite. Plus rarement encore ce second ventricule communique largement avec le ventricule principal, et dispose d'un orifice atrioventriculaire distinct, on ne peut alors parler d'un "ventricule unique" (NEIMANN).

Ce ventricule unique vu ci-dessus, fait fréquemment suite à une oreillette unique, les deux se communiquant par un canal atrioventriculaire commun, muni de valves atrioventriculaires. CHAPTAL, relatant le cas d'un coeur biloculaire, signale un orifice atrioventriculaire à deux valves l'une antérieure, l'autre postérieure, nettement séparées.

PERNOT et Mme WORMS nous présentent, dans l'analyse d'un cas du syndrome d'IVEMARK un orifice atrioventriculaire unique à cinq valves. Il s'agit (cas d'oreillette et de ventricule uniques) d'un coeur biloculaire mentionné par DUCKETT, FONTAN, MONNET et VERNEY et estimé par IVEMARK d'une fréquence importante (32 cas des 56 observations étudiées par l'auteur).

b) Cet orifice atrioventriculaire commun, pour NEIMANN, est présent dans les 69% des cas de la littérature. De plus, l'orifice atrioventriculaire peut être unique avec deux ventricules individualisés.

c) En amont du canal auriculoventriculaire, la cavité auriculaire peut être unique (fréquente, vue plus haut) ou double. En réalité il s'agit d'une communication plus ou moins importante par les ostia, primum et secundum, séparés par un pont septal étroit. Il est des formes de passage entre la double communication interauriculaire et l'oreillette unique vraie (NEIMANN). Dans une description de FONTAN à l'intérieur de l'oreillette unique il ne se présentait pas la moindre ébauche de cloisonnement.

d) Les gros troncs artériels de la base présentent en règle une transposition complète. Ainsi l'aorte est antérieure, et le tronc de l'artère pulmonaire, postérieur (observations de CHAPTAL, de NEIMANN et de FONTAN).

e) En règle, la voie artérielle pulmonaire est hypoplasique(!), parfois atrésiée, ou alors simplement sténosée à des niveaux différents, le plus souvent au niveau de l'infundibulum pulmonaire issu d'un ventricule commun, plus rarement au niveau d'un infundibulum commun aux deux vaisseaux artériels (NEIMANN). Certaines observations (CHAPTAL, PERNOT) signalent la persistance d'un canal artériel permettant l'alimentation de la voie artérielle pulmonaire à un débit insuffisant (ex. cas de syndrome d'IVEMARK mentionné par CHAPTAL, après décès en tableau d'asphyxie progressive au 20e jour, où l'existence d'un canal artériel de 3 mm de diamètre est précisée) c'est cette insuffisance

artérielle pulmonaire qui, à un moment donné, a posé le problème d'une anastomose aortico-pulmonaire, pour alimenter la voie pulmonaire encore davantage (voir description de P. MONNET et de R. VERNEY).

Signalons encore qu'une cardiopathie congénitale cyanogène de type "classique" telle qu'une tétralogie de FALLOT, une atrésie tricuspidienne ou une atrésie mitrale, est rare (NEIMANN), à tel point que LUCET, ayant posé le diagnostic d'asplénie, fait délibérément écarter celui d'une tétralogie de FALLOT (voir plus bas).

TYPE D'HETEROTAXIE CARDIAQUE

Le coeur peut se situer à gauche (ex. description de MONNET et de VERNEY, estimé par NEIMANN à 72% des cas de la littérature), en position médiane (mésocardie, dont PERNOT signale un cas), ou à droite (cas présentés par CHAPTAL et coll., par DUCKETT, par FONTAN et coll. que IVEMARK précise dans 33 observations des 69 cas analysés par lui, et dont NEIMANN estime la fréquence à 28% des cas de la littérature). La transposition du coeur de gauche à droite peut s'associer à une inversion des cavités, ou non. Dans ce deuxième cas il s'agit de "dextrorotation" ou de "dextroversion" (DUPUIS).

Un point important à signaler, c'est qu'il n'existe pas de rapport entre l'inversion ou la non inversion des cavités du coeur, et le situs abdominal. Ceci est, une fois de plus, un indice du caractère irrégulier du situs (NEIMANN). En effet dans un situs régulier la dextrocardie avec inversion des cavités s'associe à une inversion abdomi-

nale complète et la cardiopathie est alors rare. Au contraire, dans le syndrome d'IVEMARK on ne peut pas parler d'inversion complète et la cardiopathie est constante et très grave, "ne permettant qu'une courte survie" (FONTAN).

En somme le situs est plus ou moins imprécis. Dans le cas d'une mésocardie où le foie est médian et les deux poumons trilobés et symétriques, on peut parler d'un véritable situs sagittalis étant l'expression maximale du trouble de la latéralisation du corps (NEIMANN).

ANOMALIES DES RETOURS VEINEUX

Elles sont fréquentes, et à des degrés différents, pratiquement toutes les observations du syndrome d'IVEMARK signalent leur existence.

a) Anomalies du retour veineux pulmonaire

Mentionnées par IVEMARK lui-même dans 36 cas de 56 observations étudiées, leur fréquence dans la littérature pour NEIMANN représente 51%. Dans les descriptions de FONTAN et coll., de DUCKETT et de CHAPTAL les veines pulmonaires se réunissent en un canal veineux innominé, aboutissant soit à une oreillette (FONTAN) soit à la veine cave inférieure (CHAPTAL) soit à la veine cave supérieure (PERNOT) à la veine porte, à l'azygos, ou au sinus coronaire (NEIMANN).

b) Anomalies du retour veineux systémiques

IVEMARK les retrouve dans 29 cas parmi 56 observations analysées par lui. NEIMANN, dans les études publiées jusqu'en 1966, estime à 43% leur fréquence.

DUCKETT, MONNET, VERNEY et CHAPTAL mentionnent des anomalies de position pour les veines caves (situation à gauche) en plus, DUCKETT décrit l'abouchement d'une veine cave supérieure gauche, et d'une veine cave inférieure droite à une oreillette commune. L'observation de MONNET et de VERNEY précise l'existence d'une veine cave supérieure gauche aboutissant à la moitié gauche de la face postérieure de l'oreillette commune ; alors que les veines caves supérieure et inférieure droites sont présentes. PERNOT et coll. signalent un cas du syndrome d'IVEMARK avec une veine cave inférieure droite située du même côté que l'aorte, cette dernière se trouvant entre la veine cave inférieure et le rachis.

CHRISTIAENS et DUPUIS décrivent une "continuation azygos" de la veine cave inférieure, auquel cas la sonde introduite dans une veine saphène monte jusqu'à la crosse de l'azygos, d'où elle passe dans la veine cave supérieure.

La veine cave supérieure peut être double (observations de MONNET, de VERNEY et de NEIMANN. Pour ce dernier auteur l'existence des deux veines caves supérieures est assez fréquente, ainsi que l'abouchement d'un sinus coronaire à l'oreillette gauche).

2/ LES ANOMALIES DU SITUS PULMONAIRE

L'existence de deux poumons symétriques et trilobés est mentionnée par BRECHET en 1826 lors de l'autopsie d'une polymalformation, identique à un syndrome d'IVEMARK. La fréquence des deux poumons symétriques et trilobés est

étonnante dans les descriptions de ce syndrome (DUCKETT, PERNOT et Mme WORMS, FONTAN et coll., MONNET et VERNEY), que NEIMANN juge de 77% des cas du syndrome où la lobulation pulmonaire fut étudiée CHAPTAL et coll. présentent l'observation d'un cas du syndrome avec un poumon droit bilobé et un gauche trilobé. Dans ce même cas de syndrome le coeur est dextroposé. L'observation de segmentations pulmonaires aberrantes n'est pas exceptionnelle, tel qu'une division en 4, voire 5 lobes d'un ou de deux poumons (CHAPTAL).

Les poumons symétriques, de même que le foie médian et l'absence de la rate, témoignent "du caractère incertain de la latéralisation du corps" (NEIMANN).

3/ LE SITUS ABDOMINAL ET L'ASPLENIE (OU LA POLYSPLENIE)

Il faut d'emblée attirer l'attention sur son caractère irrégulier. En effet la position de certains organes est inversée, tandis que celle des autres est normale, ou alors tout simplement imprécise.

Dans l'observation rapportée par CONN, CLARK et KISSANNE il est décrit un situs inversus de tout le tractus digestif, néanmoins c'est là un cas exceptionnel. L'observation de DUCKETT présentant un désordre inimaginable dans la disposition des organes de l'abdomen, est bien plus typique d'un syndrome d'IVEMARK ; la rate est absente, le pancréas longe le rachis depuis la jonction duodéno-jéjunale jusqu'à l'ampoule rectale. L'intestin grêle et les deux reins (!) se trouvent dans l'hémi-abdomen droit, l'aorte et la veine cave inférieure sont en position anormale (la première à droite, la seconde à gauche).

Avant l'essai d'une systématisation grossière des malpositions organiques, voyons encore un cas typique du situs abdominal du syndrome, noté par C. PERNOT, et Mme A.M. WORMS,

- Le foie est médian
- La rate est absente
- L'ensemble estomac-duodénum-jéjunum sans particularité
- Le cadre colique est inversé
- Le pancréas et les reins sont normalement situés.

Voilà encore un situs bien incertain.

A présent, nous allons voir les anomalies de position des différents organes :

Ainsi qu'il a été dit plus haut en parlant du situs abdominal, le situs inversus complet est rare dans un syndrome d'IVEMARK alors que le situs inversus partiel ou situs incertus, habituel.

La fréquence du situs abdominal irrégulier représente pour NEIMANN 95% des observations de la littérature, où le situs abdominal est bien précisé.

Les chiffres ci-dessous, concernant la fréquence d'anomalies de position des différents organes de l'abdomen, sont ceux d'une publication du syndrome d'IVEMARK par N. NEIMANN et coll.

- Le foie est souvent médian (44% des observations, 70% de celles où la position du foie est bien précisée). Il est néanmoins rarement symétrique, dans ce cas la vésicule biliaire étant médiane. La lobulation est bien souvent normale, ou inversée.

L'anomalie est représentée par la position médiane de l'organe ou par l'hypertrophie de son lobe gauche. Dans un cas décrit par FONTAN et coll., le foie occupe tout l'étage sous-phrénique, son lobe gauche hypertrophié refoulant l'estomac en galette contre la paroi thoraco-abdominale. La veine porte est ascendante de droite à gauche et aboutit au lobe gauche du foie.

MONNET et VERNEY décrivent un foie "très hypertrophié, surtout dans sa partie gauche qui est plus volumineuse que la partie droite. "C.PERNOT et Mme A.M. WORMS font mention d'un foie médian avec lobe gauche hypertrophié. Au contraire le foie d'une observation du syndrome relatée par CHAPTAL et coll. présente un lobe droit "nettement plus volumineux que le gauche". Sur sa face inférieure, se trouve l'empreinte gastrique à droite de la vésicule biliaire, cette dernière en situation médiane.

CONN, CLARK et KISSANE décrivent un foie régulièrement inversé avec l'estomac et les intestins.

Dans l'ensemble des cas du syndrome connus jusqu'en 1966 l'inversion du foie figure dans 19% des observations, alors que la position normale du foie est rare (8% des cas).

- L'estomac et le duodénum sont inversés dans la moitié des cas environ. C'est aussi dire l'importance diagnostique d'une poche à air gastrique dans l'hypochondre droit chez un nourrisson cyanosé.

L'estomac peut se trouver du même côté que le lobe prédominant du foie. Dans l'observation de PERNOT et coll., l'estomac, le duodénum et le jéjunum se trouvent en position normale (donc l'estomac à gauche), alors que le foie est médian et son lobe gauche hypertrophié. De même, le lobe gauche prédominant du foie décrit par FONTAN et coll. vient refouler l'estomac et le plaquer contre la paroi gauche abdominothoracique.

A l'encontre de ces deux cas, CHAPTAL décrit la coexistence de l'estomac et du lobe hépatique prédominant dans l'hémi-abdomen droit.

Le duodénum peut être mobile par suite d'un défaut d'accolement.

- Le caecum est souvent médian, de même que la dernière anse iléale (NEIMANN). CHAPTAL et coll. présentent ces viscères dans un état d'inversion régulière.

FONTAN et coll. décrivent un cas où "le grêle et le côlon sont dépourvus d'anomalies".

- Le cadre colique est fréquemment inversé (cas de PERNOT et coll., 3 cas parmi 8 observations publiées par NEIMANN).

- Le mésentère commun est pour NEIMANN, fréquent, et retrouvé par lui dans 6 cas lors de l'analyse de 8 observations du syndrome.

  IVEMARK lui-même relève 32 fois le "mesenterium commune" de 69 observations.

  Pour CHAPTAL le mésentère s'organise durant la période en cause du 31e au 35e jours, néanmoins il est rare de voir des comptes rendus du syndrome d'IVEMARK imputer des complications au mésentère.

  MONNET et VERNEY signalent dans la description d'un cas du syndrome le décès, où fut avancé pour première hypothèse un infactus mésentérique. S'agissant en l'occurrence d'une septicémie par greffe infectieuse à staphylocoque pathogène sur anastomose aortico-pulmonaire, le rôle exact du mésentère ne pouvait pas être vérifié.

  LUCET précise lors de l'évolution d'une asplénie congénitale comme l'un des deux risques majeurs, la possibilité d'un volvulus sur mésentère commun.

L'asplénie (ou la polysplénie)

L'asplénie s'observe dans 91% des observations, elle est caractéristique du syndrome. Dans les autres cas il s'agit de rates multiples dextroposées ou non, de rates polylobées, ou hypoplasiques (CHAPTAL et coll.) suivant la date d'intervention du facteur tératogène (voir rappel embryologique). S'agissant ici d'un problème capital (pouvant être cause de décès, si la cardiopathie jusque là a manqué de l'être) nous lui consacrerons un chapitre en fin de l'étude clinique.

Avant de terminer l'étude anatomopathologique, nous présentons le tableau récapitulatif des 210 observations d'IVEMARK publié par N. NEIMANN et coll.

NOMBRE D'OBSERVATIONS :	210	100%
SEXE M.	117	56%
F.	79	37%
non précisé	14	7%
CARDIOPATHIE :		
1/ ventricule unique	119	57% (72% depuis 1958)
- avec oreillette unique	95	45%
- avec transposition complète et sténose, ou atrésie pulmonaire-	58	28%
2/ autre que ventricule unique	91	43%
SITUS CARDIAQUE :		
dextrocardie	59	28%
lévocardie	78	37%
non précisé	72	35%
POUMONS :		
symétriques	114	54%
inversés	7	3%
autres anomalies	12	6%
non précisés	68	33%
SITUS ABDOMINAL :		
anormal	208	99%
normal avec poumons symétriques	2	1%
totalement inversé	6	3%
irrégulier	176	84%
-avec foie médian	93	44%
-avec foie inversé	41	19%
-avec foie normal	8	4%
-foie non précisé	34	17%
RATE :		
-asplénie	191	91%
-polysplénie	19	9%

III. ETUDE CLINIQUE : SIGNES CLINIQUES, DIAGNOSTIC

Plan

A. LA FORME COMPLETE DU SYNDROME D'IVEMARK

1) Cas habituel avec brève survie de quelques jours.

a/ Diagnostic positif
b/ Difficultés du diagnostic, erreurs possibles.

2) Cas rare avec survie de plusieurs mois.

3) Pronostic de la forme complète du syndrome.

B. LES FORMES INCOMPLETES DU SYNDROME D'IVEMARK

C. CONSIDERATIONS SUR L'ASPLENIE ET SUR SON ROLE DANS LE SYNDROME

D. CONCLUSION

A. LA FORME COMPLETE DU SYNDROME D'IVEMARK

1) Cas habituel avec brève survie de quelques jours

Il s'agit d'un nouveau-né présentant une cyanose et des troubles respiratoires dès la naissance. Outre des malformations supplémentaires éventuelles (ex. spina bifida cystica cervical noté par ROSSMANN, hydrocéphalie et méningomyélocèle lombosacré rapportés par DUKETT) ce sont la cyanose à degrés différents, les troubles respiratoires et presque toujours l'hypotonie généralisée qui, les premiers, attirent l'attention.

L'examen sommaire de cet enfant met avant tout en évidence un état de haute gravité de par l'insuffisance cardiorespiratoire. D'autre part il oriente l'esprit du clinicien vers plusieurs horizons.

Une réanimation est installée, et l'exploration continue ensuite en vue de poser le diagnostic, et d'établir le bilan. Or dans ce cas, il ne pourra pas être obtenu vue l'extrême fragilité de l'enfant et le décès précoce. D'autre part il est exceptionnel de poser le diagnostic du syndrome d'IVEMARK dans les jours qui suivent la naissance, tellement le tableau est polymorphe.

a/ Eléments du diagnostic positif

- La cyanose, les troubles respiratoires, sont en faveur d'une cardiopathie cyanogène, le souffle systolique audible dans tout le précordium (FONTAN) d'une sténose pulmonaire. Ce souffle peut être très

intense -(PERNOT, MONNET er VERNEY). La palpation d'un foie prédominant à gauche, et bien plus encore d'un foie médian, est un argument diagnostique précieux.

L'examen radiologique thoracoabdominal sans préparation peut révéler des malpositions (dextrocardie, ombre hépatique ou poche à air gastrique inversées) il peut aussi témoigner d'un élément très précieux ; la superposition éventuelle des clartés de l'angle colique gauche et de la grande tubérosité de l'estomac, démasquant une absence de rate (FONTAN).

- Le contrôle hématologique met en évidence

  - pour la série rouge : une polyglobulie modérée, avec réticulocytose, normoblastose et sidérocytose, la présence de restes chromatiniens (corps de HOWEL-JOLY et de HEINZ) dans 10 à 20% des hématies, témoignant de l'absence de l'action lytique de la rate (CHAPTAL et coll., FONTAN et coll.)

  - pour la série blanche: une leucocytose élevée, pouvant atteindre des taux pseudo-leucémiques (MURPHY et MITCHELL : 96 000 leucocytes/mm3).

  - pour la série mégacaryocytaire : une hyperplaquettose (CHAPTAL).

- L'électrocardiogramme présente une valeur relative en cas de dextroposition. La négativité de l'onde P en D1 signale l'inversion des oreillettes (NEIMANN). Un tracé de grande hypertrophie droite sera en faveur d'une sténose pulmonaire.

b/ Difficultés du diagnostic, erreurs possibles

Le plus souvent l'enfant est hypotrophique, et son poids est celui d'un prématuré. On est dans ce cas disposé à mettre l'hypotonie, voire les troubles respiratoires sur le compte d'une naissance avant terme.

D'autre part nombreuses observations font état de symptômes d'hémorragie méningée (Mlle CHUAT) qui, de même, risque d'être imputée à un accouchement difficile, voire à la fragilité vasculaire de l'enfant prématuré. Le souffle systolique n'est pas pathognomonique d'une sténose pulmonaire. Bien plus, il peut ne pas être audible, comme ce fut le cas décrit par CHAPTAL et coll. où le tronc de l'artère pulmonaire était atrésié et imperméable, et l'alimentation de ses deux branches assurée par le canal artériel.

Les examens radiologiques sans préparation ne donnent que des indications grossières sur les malpositions viscérales. Au-delà d'une ombre cardiaque située à droite, sur la variété de son anomalie un cliché simple ne donne pas de renseignement.

Le lobe gauche hypertrophié du foie peut occuper la majeure partie de l'hypochondre gauche, et être interprêté comme une rate (observation de MONNET et de VERNEY).

L'anomalie des clartés coliques ne peut donner qu'une suspicion, quant à la position du côlon.

Lors du contrôle hématologique les restes chromatiniens d'une proportion des hématies, ainsi que l'hyperleucocytose et l'hyperplaquettose ne sont pas constamment observés (CHAPTAL et coll.), ni pathognomoniques (LUCET note la présence éventuelle de corps de HEINZ en cas d'intoxication, et d'anémie hémolytique).

L'électrocardiogramme est peu significatif (NEIMANN), le signe plaidant en faveur de l'inversion ou non des oreillettes (onde P négative en première dérivation standard) n'est pas constant. Dans la description d'un cas du syndrome d'IVEMARK, MONNET et VERNEY mentionnent une onde P normale, positive en D1, mais elle se négative quelques jours plus tard dans la même dérivation. FONTAN décrit cette même onde négative en D1 en D2 et en a VL. Quant à la difficulté majeure elle réside en la haute gravité de l'insuffisance cardiorespiratoire, et en la fragilité extrême de l'enfant.

2) Cas rare avec survie de plusieurs mois

Dans un certain nombre d'observations l'enfant porteur de syndrome d'IVEMARK a survécu pendant une durée de temps relativement importante.

L'observation de ROSSMANN concerne un enfant mort à 9½ mois.

CONN, CLARK et KISSANE mentionnent un décès du syndrome à l'âge de 3 ans.

Mlle CHUAT fait état de l'observation de ROVER et de WILSON avec survie de 6 ans.

NEIMANN rapporte le cas de 3 enfants ayant atteint l'âge de 3 mois, de 8 mois et de 8 ans (!)

C'est dans ces cas du syndrome d'IVEMARK, que le diagnostic de variété de la malformation cardiovasculaire peut être posé, et qu'un bilan satisfaisant de l'état de l'enfant en général peut être établi.

Aux moyens d'investigations mentionnés plus haut il faut ajouter une valeur supérieure des examens hématologiques, du fait qu'ils peuvent être répétés. En effet la densité des inclusions chromatiniennes présentes dans un certain nombre d'hématies (corps de Howel-JOLY et de HEINZ) serait maxima au cours des deux premiers mois de la vie (CHAPTAL).

D'autre part, la scintigraphie a un intérêt indiscutable pour trancher le problème de la présence ou de l'absence de la rate (NEIMANN).

Les malformations cardiovasculaires peuvent être précisées à l'aide de l'angiographie. Les cavités cardiaques et les gros vaisseaux peuvent ainsi être visualisés (NEIMANN). Ce procédé est néanmoins fortement contesté, parce que nullement anodin. Dans l'observation de MONNET et de VERNEY, une anastomose aorticopulmonaire fut décidée pour cardiopathie cyanogène, sans avoir pratiqué l'angiographie. LUCET proscrit ce moyen d'exploration en vue de diagnostiquer le type de la cardiopathie dans un cas d'asplénie.

Les malpositions du tube digestif pourront être mises en évidence par transit gastro-intestinal (CHAPTAL).

Le problème majeur se pose : c'est dans la présente variété de la forme complète du syndrome d'IVEMARK permettant une survie de plusieurs mois, que prend toute sa valeur le diagnostic précis et surtout la notion de l'asplénie. En effet chez un enfant de plusieurs mois en état passable jusqu'avant son hospitalisation et présentant un accident cardio-respiratoire ou nerveux brusques, il se pose le problème de diagnostic différentiel avec les cardiopathies opérables.

3) Le pronostic de la forme complète du syndrome d'IVEMARK

Pour CHAPTAL, il est "fâcheux, du fait de la gravité des malformations cardiaques, aussi bien l'évolution dépasse-t-elle rarement quelques semaines, exceptionnellement quelques mois". A ce verdict il faut ajouter que jusqu'à présent aucun essai de traitement chirurgical n'a pu éviter au porteur de ce syndrome l'issue fatale.

IVEMARK lui-même est contre toute tentative chirurgicale.

MONNET et VERNEY partageant l'opinion d'IVEMARK soulignent que l'asplénie représente une contre-indication à toute tentative chirurgicale dans une cardiopathie cyanogène. En l'absence, ou malgré le traitement, ce syndrome évolue vers le tableau de grande insuffisance

cardiaque avec dyspnée et cyanose. Cet état peut se compliquer par une hypoxie grave, ou par une infection bronchopulmonaire, les deux aboutissant à la mort.

La méningite purulente est assez souvent rencontrée lors d'une asplénie (LUCET), donc au cours de l'évolution du syndrome d'IVEMARK (Mlle CHUAT). Malgré l'antibiothérapie elle évolue rapidement vers un tableau toxi-infectieux, et vers le décès.

B. LES FORMES INCOMPLETES DU SYNDROME D'IVEMARK

NEIMANN signale en 1966 des difficultés à établir les limites du syndrome d'IVEMARK. En dehors de l'inconstance du ventricule unique, et de l'asplénie, il fut noté des formes où, l'un des éléments caractéristiques du syndrone était à un degré mineur.

De plus l'auteur nous mentionne trois cas où l'un des trois éléments (anomalie cardiaque, malpositions viscérales thoracoabdominales et asplénie) fait complètement défaut.

Les formes incomplètes du syndrome d'IVEMARK demanderaient une étude à part. Il serait en effet intéressant d'établir un lien entre la forme princeps du syndrone d'IVEMARK et les formes incomplètes mentionnées par NEIMANN, ainsi que les cas de "coeur de batracien" isolés, dont firent état C. PERNOT, Mme WORMS et coll. et l'asplénie congénitale, décrite par Ph. LUCET.

C. CONSIDERATIONS SUR L'ASPLENIE ET SUR SA SIGNIFICATION DANS LE SYNDROME

1) La rate : rappel histologique et physiologique

La rate, organe impair de la loge sous-phrénique gauche, d'origine mésenchymateuse, s'individualise entre les 31e et 35e jours post-conceptionnels.

Lymphoïde d'abord, elle devient hématopoïétique, puis définitivement lymphoïde.

a/ Structure

La rate se trouve dans une capsule, cette dernière étant tissée de fibres musculaires lisses et de fibres élastiques.

De la face interne de cette capsule un système de travées conjonctives pénètre et compartimente le prenchyme, lui servant en plus de porte-vaisseaux.

Le parenchyme splénique est :

- lymphopoïétique
- hématolytique
- doté d'un pouvoir phagocytaire très grand lors des infections (à ce moment la rate s'hypertrophie).

La rate est innervée par le plexus solaire, conditionnant la spléno-contraction, de grande importance physiologique.

b/ Rôle de la rate

- au cours d'une infection, vu son pouvoir phagocytaire
- dans l'équilibre circulatoire, vu son pouvoir
  - lymphopoïétique,
  - hématolytique, et aussi, vu sa contractilité.

2) La gravité de l'asplénie chez l'enfant

En 1952 KING et SCHUMACKER attirent l'attention sur le fait que l'absence de la rate favorise les infections. Ils relatent à ce moment le cas de cinq nourrissons, splénectomisés avant l'âge de 6 mois pour maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD. Après splénectomie, ils présentent tous des infections graves à type de méningite ou de septicémie, et décèdent.

Se basant sur des observations semblables publiées dans la littérature, LELONG et coll. confirment l'attitude des auteurs précédents (in LUCET, MONNET, et VERNEY).

MONNET et VERNEY, à l'issue de recherches poussées dans la littérature de splénectomie chez les enfants, suivie d'accidents graves, établissent un tableau de 38 cas de splénectomie, avec 21 cas de mort(!) dans les deux ans qui suivirent l'opération.

SCHMITT publie en 1957 l'observation de 14 cas d'infections sérieuses du NEW-YORK Hospital après 50 splénectomies d'enfants au cours des 10 années écoulées à la suite de l'intervention.

Parallèlement sur 225 adultes il n'y a eu qu'une seule infection grave (!) après splénectomie.

Le problème de l'absence congénitale de la rate est semblable à celui de la splénectomie chez les enfants, avec cependant en plus :

- une fragilité extrême à toute agression
  (ex. des cas de mort inopinée après :
  - adénoïdectomie
  - amygdalectomie
  - incision d'une atrésie anale, signalés par LUCET, et un cas de mort en tableau d'hémorragie surrénalienne, après brûlure discrète, signalé par BEYER et coll.)
- des malformations surajoutées, très graves, rencontrées presque systématiquement dans les cas d'asplénie congénitale.

A titre exceptionnel, rappelons un cas d'agénésie splénique trouvée à l'autopsie d'un sujet décédé à l'âge de 73 ans (!) rapporté par ALBRECHT (in CHAPTAL et coll.).

Pour terminer ces quelques lignes au sujet de la gravité de l'asplénie, notons la conclusion de KING et de SCHUMACKER concernant la rate :

"La rate étant le plus important réservoir de lymphocytes du corps, et les lymphocytes possédant un rôle majeur dans la formation des anticorps, là sans doute est la raison du rôle favorisant de la splénectomie dans les infections".

D. CONCLUSION

Nous venons de voir un syndrome tératologique, identifié par IVEMARK en 1955 et dont l'étude fut aussitôt entreprise. Un grand nombre d'observations sont bientôt notées et analysées au sujet de cet ensemble malformatif par de nombreuses équipes de pédiatres, de pays différents.

C'est une affection de pronostic très sombre et jusqu'à présent il n'est pas de traitement curatif du syndrome d'IVEMARK.

En pratique il faut songer au syndrome devant l'association chez l'enfant d'une cyanose avec une masse hépatique de forme inhabituelle à la palpation des loges sous-phréniques, et chez qui le cliché radiologique de l'abdomen à vide confirme des anomalies de position viscérale. (Situation anormale des opacités hépatique et cardiaque, des clartés de la poche à air gastrique et des angles coliques).

Procéder ensuite au contrôle hématologique pour vérifier la présence ou l'absence d'une rate fonctionnelle.

L'asplénie affirmée, la conduite à tenir devient simple :

1) S'abstenir de toute intervention chirurgicale.

2) Ne pas pratiquer d'angiocardiographie dans le but de préciser le type de la malformation cardiaque parce que :

   a) il n'y a pas de sanction chirurgicale ;

   b) une telle exploration chez le nourrisson est délicate, et l'interprétation de ses résultats peut être très difficile ;

c) l'enfant est extrêmement fragile.

3) Le risque infectieux de l'asplénie justifie l'antibiothérapie pour la moindre infection, ainsi que le recours à la ponction lombaire au moindre doute.

4) Dans toute la mesure du possible, parer à l'hypoxie (anabolisants cardio-respiratoires, perfusion glucosée i.v., oxygénation si nécessaire).

VU
Strasbourg, le 15 janvier 1969
LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R. SACREZ

VU
Strasbourg, le 15 janvier 1969
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J. CLAVERT

RESUME

En 1955 IVEMARK identifia un ensemble malformatif d'étiologie inconnue. A la suite d'études embryologiques poussées, l'auteur scandinave retrouva le lien entre les différentes anomalies congénitales, se dessinant à partir d'une période comprise entre les 31e et 35e jours de la vie intrautérine, et réalisant ensemble le syndrome auquel, depuis 1959, est attribué le nom d'IVEMARK.

Ce syndrome comprend des malformations cardio-vasculaires graves, le plus souvent cyanogènes et responsables d'une mort précoce.

Des anomalies du situs thoracoabdominal et de la rate viennent ensuite aggraver le syndrome. Ensemble, ils réalisent un tableau de pronostic très grave. La survie étant le plus souvent brève, le diagnostic positif est rarement posé du vivant de l'enfant présentant ce syndrome.

Nous insistons une fois de plus sur l'importance des examens hématologiques, le contexte hématologique (restes chromatiniens dans un certain nombre d'hématies, polyglobulie discrète, hyperleucocytose, hyperplaquettose) affirmant ou infirmant l'existence d'une rate normale, et sur la nécessité du diagnostic différentiel avec une cardiopathie cyanogène opérable.

Le pronostic du syndrome d'IVEMARK est particulièrement réservé, la survie ne dépassant pas en général les premières semaines postnatales.

Son traitement se résume à un traitement symptomatique de maintien. Vu le caractère grave et complexe des malformations cardiovasculaires et vue l'asplénie, toute intervention chirurgicale dans un but curatif est formellement contre-indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

1/ ADLER N.N. and VAN SLYKE E.J.,- Congenital absence of the spleen.
J. Pediat. 42 : 471, 1953.

2/ AGUILAR J.M., STEPHENS H.B. et CRANE J.T. - Syndrome d'absence congénitale de rate associée à des anomalies cardiovasculaires et gastro-intestinales.
Circulation, oct. 1956, 14, n° 4, 520-531. (Bibliogr.).

3/ ALFIERI A. et MALGARINI F. - Sur un cas de syndrome d'IVEMARK.
Policlinico (sez. prat.) 29 mai 1967, 74, n° 22, 734-738. (Bibliogr.).

4/ ARNOLD J. - Ein Fall von Cor triloculare biatriatum, Communication der Lungenvenen mit der Pfortader und Mangel der Milz -
Arch. path., Anat. 42 : 449, 1868.

5/ AROMS P. - Malformations congénitales avec agénésie de la rate : revue de la littérature et rapport d'un cas
MSCHR. Kindergeneesk., 1958, 26, 80-89.

6/ BADR EL DIN M.K. - Syndrome of levocardia, multiple cardiac defects, situs inversus, and absent spleen. A case report.
Amer. Heart J., 1962, 63, 115-118.

7/ BAKER-COHEN K.F. (1961) - Visceral and vascular transposition in fishes, and a comparison with similar anomalies in man.
Amer. J. Anat., 109, 37.

8/ BAKER G.H. - Absence of the spleen. Anatomical notes and quries. Number 41.
J. Anat. and Physiol. 33 : 504, 1899.

9/ BALDI U., BIGARDI D., et MATTURRI L. - Milza multilobulata in neonato con anomalie viscerali multiple.
Folia hered. Path. (Milano), 1961, 10, 217-226.

10/ BARTEL J., IVANOFF S., et MOTSCH K. - Le syndrome d'IVEMARK (aliénie). Diagnostic différentiel des malformations cardiaques congénitales avec cyanose chez le nourrisson.
Mschr. Kinderh., mai 1966, 114, n° 5, 318-322 (Bibliogr.)

11/ BASZCYNSKI J. et al. - Contribution to IVEMARK's syndrome.
Pediat. Pol. 38. 927-31, oct. 1963 (Pol.)

12/ BAUMANN J. - Agenesis of spleen, malformation of heart and great vessels and partal situs inversus : characteristic syndrome.
Helv. Paed. Acta, 9, 199, 1954.

13/ BEHR E. - Een geval van Agense van de Milt.
Nederl. trijdschr. v. geneesk. 76, 1490, 1932.

14/ BERNARD R. et al. - Le syndrome d'IVEMARK avec polysplénie.
Pédiatrie 20 : 845-9, oct. nov. 1965. (Fr.)

15/ BEYER P. et coll. - Hémorragie surrénalienne après brûlure discrète chez un enfant présentant une agénésie de la rate.
Arch. Fr. Pédiatr., 1959. XVI. 6. 818-821.

16/ BIRCH-HIRSCHFELD F.D. - Defect der Milz bei einem Neugeborenen.
Arch. d. Heilk. 12 : 190. 1871.

17/ BLATTNER R.J. - Agenesis of the spleen.
The journal of Pediatrics, 1957, 51, 3, 350-353.

18/ BLATTNER R.J. - Severe infections in splenectomized infants and children. Comments on Current literature.
Journal of Pediatrics, 1957, 51,2,223-225.

19/ BOGGS J.D., and REED W. - Congenital absence of the spleen.
Quart. Bull. North-Western Univ. M. School. 27 : 289, 1953.

20/ BORBOLLA L., DUENAS E., BELLAS E., PEREIRAS R., and PEREZ MARTINEZ R. - Splenic agenesis, situs inversus, and congenital heart defect. (IVE-MARK's syndrome). Case reported.
Rev. Cuba Pediat., 1962, 34, 14-22.

21/ BRANDT H.M., and LIEBOW A.A. - Right pulmonary isomerism associated with venous, spleenic, and other anomalies.
Lab. invest. 7 : 469, 1958.

22/ BRECHET G. - Mémoire sur l'ectopie de l'appareil de la circulation et particulièrement sur celle du coeur.
Répert. gén. d'anat. et physiol. path., 1826, 2, 1-39.

23/ BROMANN I. - Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
München und Wiesbaden, Verlag von J.F. BERGMANN, 1921.

24/ BUJALSKI E. - Situs inversus, Agenesie der Milz
St. Petersburg 1829.

25/ BUIGARELLI R., ROMANO C., e VILLA VENZANO G.
- Sistemazione nosografica della levocardia con situs viscerum inversus.
Minerva pédiat., 1960, 12, 695-711.

26/ BUSH J.A., AINGER L.E. - Congenital absence of the spleen with congenital heart disease.
Pediatrics, 15, 93, 1955.

27/ BUSSAT P.L., BOPP P. and DUCHOSAL P.W. - Congenital heart disease with the IVEMARK syndrome and absence of the inferior vena cava.
Radiologie, 1965, 84, 657-659.

28/ CAMPBELL M. et al. - Absent inferior vena cava, symmetrical liver, Splenic agenesis and situs inversus and their embryology.
Brit. Heart. J. 29 : 268-75 mars 1967 (Angl.)

29/ CAMPBELL M. - Laevocardia with transposition of the abdominal viscera.
Brit. Heart. J., 1960, 22, 432-433.

30/ CAMPBELL M. - The mode of inheritance in isolated laevocardia and dextrocardia and situs inversus.
Brit. Heart J., 1963, 25, 803-813.

31/ CAREY L.S. and EDWARDS J.E. - Roentgenographic angiocardiographie and pathologic findings in congenital cardiac disease associated with agenesis of the spleen. Report of a case.
Amer. J. Roentgenol., 1964, 91, 885-890.

32/ CHAPTAL J. et all. - Agénésie de la rate, situs inversus et cardiopathies complexes (syndrome d'IVEMARK)
Pédiatrie 15 : 125-134. 1960 (Fr.)

33/ CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R., BONNET H. et MANDIN A. - Etude clinique, biologique et anatomique d'un cas d'agénésie splénique associé à un situs inversus et à une cardiopathie congénitale grave.
Montpellier méd., juin 1958, 101, n° 6, 869.

34/ CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R. et coll. - Agénésie splénique. Etude clinique, étiologique et anatomique d'une observation.
Soc. Franç. de Pédiatrie (section provençale) 7.6.1959.

35/ CHRISTIAENS L., FONTAINE G., LAUDE M., et DEHAENE Ph. - Considérations anatomocliniques sur le syndrome d'IVEMARK.
Arch. fr. Pédiat., 1962, 19, 1213-1232.

36/ CHUAT Jeannine (Mlle). - Le syndrome d'IVEMARK (étude basée sur les 166 cas de la littérature, dont 8 cas personnels).
Thèse, Paris, 1963, n° 741, 86 pages.

37/ CONN J.J., CLARK T.E., et KISSANNE R.W. - Cor biloculare. Report of 4 cases.
Amer. J. Med. 1959, 8, 180-195.

38/ DAGENAIS-PERUSSE P., BARIL E., ADOU J.A., PILIC I., et ROUX R. - Syndrome d'IVEMARK ; l'asplénisme.
Union méd. Canada, août 1963, 92, n° 8, 892-894 (Bibliogr.)

39/ DELLA CELLA G., LAMEDICA G.M. e DURAND P. - Sull' associazione malformazioni cardiache agnesia splenica. Considerazioni sui mecanismi antiinfettivi nell' asplenia.
Aggiorn. Pediat., 1962, 13, 343-352.

40/ DIETRICH P., et VOLET B. - Syndrome d'IVEMARK. Type particulier de malformation et gémellité. Ann. Paediat. (Basel) 1961, 196, 115-121.

41/ DUCKETT S. - A propos d'un cas d'agénésie de la rate associée à des malformations abdominales cardiaques et neurologiques chez l'enfant. Presse méd. 1963, 71, 2043-2044.

42/ DURIE B. et WYNDHAM N.R. - Deux cas d'absence de rate, d'anomalies des gros vaisseaux, des cavités cardiaques et autres malformations. Méd. J. Australia, 1942, 2, 174.

43/ ESSIPOVA et SOBOLIEVA - Un cas de malformation inhabituelle du coeur associée à une absence de la rate et à une sinistroposition du foie. Arkh. Pat. (Moscou) 1958, 20, 5, 72-76.

44/ FAVINI-SACERDOTI F. et NADIN C. - Asplénie, défaut cardiaque congénital et situs inversus. Acta paediatr. Latina, 1952, 12, 51-65.

45/ FAVINI-SACERDOTI F. e NADIN C. - Due casi di un' associazione malformativa carrateristica asplenia, vizio congenito di cuore e situs inversus sottodia frammatico. Acta Paed. Latina, 1959, 12, 51-65.

46/ FERENCZ C. - Visceral heterotaxy with malformed heart. Similar findings in a child and a puppy. Anat. Rec., 1964, 149, 299-307.

47/ FONTAN A., VERGER P., et BATTIN J.J. - Cardiopathie congénitale complexe, "Situs inversus" et agénésie splénique (Syndrome d'IVEMARK) Bordeaux chir., oct. 1962, n° 4, 175.

48/ FONTAN A., VERGER P., BATTIN J.J. et ALBERTY - Cardiopathie congénitale complexe, "Situs inversus" et agénésie splénique (Syndrome d'IVEMARK). Arch. franç. Péd., janv. 1962, 19, n° 1, 107-114 (Bibliogr.).

49/ FONTAN A., VERGER P., BATTIN J.J. et ALBERTY.- Cardiopathie congénitale complexe, "situs inversus" et agénésie splénique (syndrome d'IVEMARK). J. Méd. Bordeaux, fév. 1963, 140, n° 2, 264-268 (Bibliogr.).

50/ FORDE W.J., and FINEY N. - Roentgenographic features of asplenia, a teratologic syndrome of visceral symmetry. Amer. J. Roentgenol., 1961, 86, 523-533.

51/ FOURNIER M.A., Mlle PAULI A., FEMART R. et DUCOULOMBIER H. - Syndrome d'IVEMARK. Soc. Méd. Anatomo-clin., Lille, 5 mai 1961, in : Presse méd. 1962, 70, 237.

52/ GAILLARD L. et UZAN R. - Situs inversus partiel abdominal chez un enfant de 15 mois (avec rate à gauche et mesenterium commune) Pédiatrie, 1956, 11, n° 1, 108-111 (Bibliogr.).

53/ GAMALERO P.C. et MAZZA L. - Description d'un cas de syndrome d'IVEMARK. Minerva ped., 4 août 1967, 19, n° 31. 1439-1444, 8 fig. (Bibliogr.).

54/ GARRETT E. - Contribution à l'étude du syndrome de cardiopathie congénitale avec asplénie (syndrome d'IVEMARK). Mém. Assist. étr., 28 oct. 1965, 39 pages dact.

55/ GAUTIER M. - Syndrome du cri du chat associé à un syndrome d'IVEMARK in : R. DEBRE journées pédiatriques 1964, 21-22 mars PARIS 1 vol., p. 147-149.

56/ GILBERT E.F., NISHIMURA K., et WEDUM B.G. - Les malformations congénitales du coeur associées à une agénésie splénique : relation de 5 cas. Circulation, janv. 1958, 17, n° 1, 72-86 (Bibliogr.).

57/ GERLINI F., SERACCLA C., e MATOLI G. - Malformazioni congenite del cuore e dei grossi vasi associate ad ipoplasia lienale ed a stenosi duodenali. Descrizione di un caso osservato in un neonato. Arch. Ital. Pediat., 1961, 22, 56-63.

58/ GERMINALE T. - Un caso di assenza congenita della milza. Pathologica 41 : 96, 1949.

59/ GIARDINI C., e CANTABONI A. - Il situs viscerum inversus nelle sue espressioni anatomiche e nella sua genesi formale. (Sulla base di 7 casi personali). Folia hered. Path., 1963, 13, 93-106.

60/ GIBERT QUERALTO J., MOLLA PANADES R. et CARRASCO AZEMAR J. - Lévocardie avec situs inversus partiel. Cardiologia 1960, 37, 309-318.

61/ KOCH and WACHSMUTH. - Fehlen der Milz. Berlin Klin. Wchnschr. 16 : 81, 1879.

62/ GOFSTEIN R. and GELLIS S. - Splenectomy in infancy and childhood. The question of overwhelming infection following operation. Am. J. Dis. Child., 1956, 91, 566-569.

63/ GOLDSTEIN L. et al. -Agenesis of the spleen with developmental anomalies of the heart. (IVEMARK's syndrome). Kardiol. Pol. 6 : 135-9, 1963 (Pol.).

64/ GREENBURG S.D. - Multilobulated spleen in association with congenital heart disease. Report of a case.
AMA Arch. Path. 63 : 333, 1957.

65/ HACIHANEFOGLU U. - On situs inversus viscerum and associated congenital anomalies.
Tip. Fak. Med., 1963, 26, 168-181.

66/ HEUSINGER C.F. - Hemmungsbildungen der Milz, zusammengestellt.
Deutsche Anat. f. d. Physiol., 1820, 6, 17-25.

67/ HJELT L. and HAKOSALO J. - Congenital asplenia. Case reports and a review of the literatur.
Ann. Paediat. Fenn., 1959, 5, Suppl. 12, 4-25.

68/ HODENPYLE E. - A case of apparent absence of spleen with compensatory lymphatic hyperplasia.
Med. Rec., 1898, 54, 695-697.

69/ HORKY J. - Congenital cardiac defect and splenic agenesis
C S. Pediat., 1961, 16, 460-462.

70/ HU - Malformation cardiaque avec anomalies des veines pulmonaires, absence de rate, situs inversus des viscères abdominaux et autres malformations.
Am. J. Pathol., 5, 389, 1929.

71/ HUNTLEY C.C. - Infection following splenectomy in infants and children.
Am. J. Dis. Child., 95, 477, 1958.

72/ IVEMARK B.I. - Implication de l'agénésie de la rate sur la pathogénie des anomalies conotronculaires chez l'enfant. Une analyse des malformations cardiaques dans le syndrome d'agénésie splénique avec compte-rendu de 14 cas nouveaux.
Acta paed. nov. 1955, 44, Suppl. 104, 7-110, 26 fig. (Imp. bibliogr.).

73/ IVEMARK B.I.- Recent problems in the fiels of pediatric pathology. III Cardiovascular defects. Svenska Läkartidningen (Stockholm) 55/6 : 1151-71, 18 avril 1958 (SW).

74/ JAENSI D.J. - De infante sine capite. Misc. Ac. Nat. Cur. ler décembre 1672, an. 3, 490-492.

75/ JELENSKI - Fehlen der Milz. Berlin Klin. Wchnschr. 17 : 704, 1880.

76/ JUDKIEWICZ L., SUFLETA Z., and ZAWADZKI R. - Syndrome of congenital absence of the spleen with developmental defects of the heart (IVEMARK's syndrome). Pol. Tyg. Lek. 1961, 16, 761-764.

77/ JUE K.L., and EDWARDS J.E. - Anomalous attachement of mitral valve causing subaortic atresia. Observations in a case with other cardiac anomalies and multiple spleens. Circulation 35 : 928, 1967.

78/ JUNISCH - Mangel der Milz. Misc. Ac. nat. eur. Dec. 1, ann. 3, 1684, p. 491. Cited by HEUSINGER (n° 66).

79/ KIMURA H. - On double penis and its complications (atresia ani simplex, cor biloculare and absence of the spleen, ect.) Japan M. World 10 : 63, 1930.

80/ KING H. and SCHUMACKER H.G. - Splenic studies. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann. of Surg., 1952, 136, 239-249.

81/ KOHLHAAS - Völliger Mangel der Milz. Med. Cor. Bl. d. Württemberg ärztl. Ver. 74 : 732, 1904.

82/ LASKI B., et MACMILLAN A. - Fréquence de l'infection après splénectomie. Péd., oct. 1954, 24, ns G, T, 23-527.

83/ LANCOS F. et al. - IVEMARK syndrome associated with bilateral embolism of the common carotid artery. Gyermekgyógyászat 15 : 120 - 7 avril 1964 (Hur.)

84/ LAWRANCE T.W.P. and NABARRO D. - A case of congenital malformation of the heart, with abnormalities of abdominal viscera : absence of spleen, absence of hepatic section of inferior vena cava. J. Anat. Physiol. 36 : 63, 1901.

85/ LAYMANN T.E., LEVINE M.A. et AMPLATZ K. - Syndrome asplénique en association avec une rate rudimentaire. Am. J. Cardiol., juil. 1967. 20, n° 1, 136-140 (Bibliogr.).

86/ LEBBY R. - Case of the spleen. South J.M. and Pharen. 1 : 481, 1846.

87/ LEJEUNE J., LAFOURKADE J., DE GROUCHY J., BERGER R., GAUTHIER M., SALMON C., et TURPIN R. - Délètion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 1069-1079.

88/ LEVY D. - Malformations congénitales du coeur et des gros vaisseaux associées à une absence congénitale de la rate. Arch. Dis. Child., avr. 1957, 32, n° 162, 131-134 (Bibliogr.).

89/ LUCAS R.-V., et KRIVIT W. - Infection suraiguë chez des enfants à la suite de la splénectomie. J. péd., août 1960, 57, n° 2, 185-191.

90/ LUCET P. - Syndrome d'IVEMARK. Journées de Pédiatrie 1961, PARIS, 18-19 mars, 1 vol. 83-88.

91/ LUCET P. - L'asplénie congénitale in : LELONG M., Actualités pédiatriques, 5e série, PARIS, Doin éd., 1963, p. 253-263.

92/ LYONS W.S., HELMOLTZ H.R., J.R. DUSHANE J.W., and EDWARDS J.E. - Cardiac clinics. C X LV III. Congenital cardiac disease and asplenia. Report of seven cases. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic 32 : 277, 1957.

93/ MC KINNON W.M.P., BOLEY S.J., et MANPELS J. - Infection chez des enfants après splénectomie pour une rupture traumatique de la rate. Am. J. dis. child., déc. 1959, 98, n° 6, 710-712.

94/ MERKLIN R.J. - Cardiac lesions associated with visceral inversion. A study of 185 cases. J. int. Coll. Surg., 1964, 41, 597-606.

95/ MERKLIN R.J., and VARANO N.R. - Situs inversus and cardiac defects. A study of 111 cases of reversed a symmetry. J. Thorac. Cardiov. Surg., 1963, 45, 334-342.

96/ MOMMA K., TANAE A., OSHIMA M. and OKUNI M. - Levocardia with abdominal situs inversus. Jap. Heart J., 1964, 5, 243-253.

97/ MONNET P., et VERNEY R. - Cardiopathie congénitale complexe associée à une agénésie splénique et à des anomalies de position des viscères abdominaux. Syndrome d'IVEMARK.
Arch. fr. Pédiat. 1960, 17. 451-476.

98/ MUIR C.S. - Splenic agenesis and multilobulate spleen.
Arch. Dis. Childh., 1959, 34, 431-435.

99/ MURPHY J.W. and MITCHELL W.A. - Congenital absence of the spleen.
Pediatrics 1957. 20, 253-256.

100/ NEIMANN N. et al. - Le syndrome d'IVEMARK ;cardiopathie congénitale cyanogène sévère, hétérotaxie thoracoabdominale complexe et asplénie ou polysplénie.
Arch. Mal. Coeur 59 : 876-900. juin 1966 (Fr., 60 réf.).

101/ NEIMANN et al. - Polydystrophie caractérisée par l'association de malformation de la rate avec cardiopathie congénitale et inversion des viscères thoraciques et abdominaux (Syndrome d'IVEMARK).
Pédiatrie 14 : 355-76, 1959 (Bibliogr. Fr.).

102/ NEIMANN N., PERNOT C., GROUCHY J., et GENNES J.L. (de) - Le coeur dans le syndrome d'IVEMARK ; cardiopathie congénitale cyanogène sévère, hétérotaxie thoraco-abdominale complexe et asplénie ou polysplénie.
Arch. Mal. Coeur, juin 1966, 59, n° 6, 876-900, 8 fig. (Bibliogr.).

103/ NEIMANN et al. - Le syndrome d'IVEMARK ; cardiopathie congénitale cyanogène sévère, hétérotaxie thoracoabdominale complexe et asplénie ou polysplénie.
Pédiatrie 21 : 511-32, juil.-août 1966 (Fr.).

104/ NELSON R.L., and VENABLE D.R. - Report of a case of congenital absence of the spleen and chronic amniotic fluid pneumonia.
J. Lab. and Clin. Méd. 26 : 772, 1941.

105/ ONGEY P.A., TITUS J.L., KHOURY G.H., RAHIMTOOLA S.H., MARSHALL J.J. and EDWARDS J.E. - (1965) Anomalous connection of pulmonary veins to right atrium, associated with anomalous inferior vena cava, situs inversus and multiple spleens : a developmental complex.
Mayo. Clin. Proc. 40, 609.

106/ POLHEMUS D.W. and SCHAFER W.B. - Absent spleen syndrome. Hematologic findings as an aid to diagnosis.
Pediatrics, 1959, 24, 254-257.

107/ POLHEMUS D.W. and SCHAFER W.B. - Congenital absence of the spleen, syndrome with atrioventricularis and situs inversus ; case report and review of the literature.
Pediatrics 9 : 696, 1952.

108/ PLOWMANN D.E.M. - Congenital absence of the spleen associated with cardiac abnormalities.
Brit. M. J. 1 : 147, 1957.

109/ RAMSAY H.A. - Gastroenteritis of twelve months' duration, exhibiting in autopsy an entire absence of the spleen and calcareous deposits in both lungs.
Charleston M.J. and Rev. 5. 728, 1850.

110/ RICHES R.G. - A case of congenital absence of the spleen.
J. Ment. Sc. 60 : 630, 1914.

111/ ROBERTS W.C., BERRY W.B., et MORROW A.G. - La signification de l'agénésie de la rate dans l'appréciation de l'inopérabilité d'une cardiopathie congénitale.
Circulation, déc. 1962. 26, n° 6, 1251-1253.

112/ ROSSMAN J.I. - Cor biloculare with transposition of the great cardiac vessels and atresia of the pulmonary artery. Phylogenetic and ontogenetic interpretation.
Amer. J. clin. Path., 1942, 12, 534-542.

113/ RUTTENBERG H.D. et coll. - Syndrome d'affection cardiaque congénitale avec asplénie. Distinction avec les autres formes de cardiopathies congénitales cyanogènes.
Am. J. Cardiol., mars 1964, 13, n° 3, 387-406, 18 fig. (Bibliogr.).

114/ SCHONFELD E.A. et al. - Syndrome of spleen agenesia, defects of the heart and vessels, and situs inversus, report of a case suggesting heredity as an etiological factor.
Helvetica Paediatrica Acta (Basel) 13/6 : 636-40, déc. 1958.

115/ SCHREIBER G. - Le syndrome d'IVEMARK. Presse Méd., 20 oct. 1962, 70, n° 44. 2062.

116/ SMITT C.H. and oth. - Hazard of severe infections in splenectomized infants and children.
Am. J. Med., 1957, 22, 390.

117/ STREETER G.L. - Developmental horizons in human embryons. Description of age groups XV, XVI, XVII, XVIII, being the third issue of a survery of the Carnegie Collection.
Carnegie Contrb. to Embryol., 1948, 32, 134-204.

118/ TOWERS B., et MIDDLETON H. - Congenital absence of the spleen associated with malformations of the heart, and transposition of the viscera.
J. Path. Bact., 1956, 72, 553-560.

119/ VALLEIX - Situs inversus, anomalies cardiaques, agénésie splénique chez un enfant qui vécut huit jours. Bull. Soc. anat. Paris 1834, 10, 253.

120/ VAN MIEROP L.H.S., PATTERSON P.R., et REYNOLD R.W. - Deux cas d'asplénie congénitale avec anomalie des oreillettes cardiaques et des noeuds sinuso-auriculaires. Am. J. Cardiol., mars 1964, 13, n° 3 407-414, 8 fig. (Bibliogr.).

121/ WILLI H. et GASSER C. - Diagnostic clinique de la triade : agénésie splénique, anomalies cardiaques et situs inversus. Etudes néonatales, 1955, 4, 23.

122/ ZIERING W.H. et LARSON R.K. - Syndrome de cyanose, symétrie, et agénésie splénique, IVEMARK. California Med., fév. 1966, 104, n° 2, 120-123. (Bibliogr.).